

Tuberöse Sklerose

**Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1966-1972. Eine literarische Studie**

von

Robert Trojan

aus

Trutnov/CSSR

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

Tuberöse Sklerose

**Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1966-1972. Eine literarische Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Robert Trojan

aus

Trutnov/CSSR

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg

Tubulöse Sklerose

Übersicht über die humangenetischen Forschungsergebnisse
der Jahre 1966-1972. Eine literarische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1975

Inhaltsverzeichnis :

Seite

I. Einleitung (klinisches Bild)	1
II. Veröffentlichungen über tuberöse Sklerose in den Jahren 1966 - 1972	4
III. Genetik der tuberösen Sklerose	
A. Häufigkeit	6
a) in Durchschnittsbevölkerungen	6
b) in Anstaltspopulationen	7
B. Zwillingsbeobachtungen	8
C. Familiäres Vorkommen von tuberöser Sklerose	12
a) in mehreren Generationen	12
b) bei Geschwistern	16
c) Erbmodus und genetische Beratung	18
D. Sporadisches Vorkommen von tuberöser Sklerose	20
E. Mutationsratenschätzungen	21
IV. Zusammenfassung	22
V. Literaturverzeichnis (Zusammenstellung der in den Jahren 1966 - 1972 veröffentlichten Arbeiten über tuberöse Sklerose (Gesamtübersicht)).	25
VI. Lebenslauf	

I. Einleitung (klinisches Bild):

Das von BOURNEVILLE (1880) beschriebene Krankheitsbild der tuberösen Sklerose (Epiloia) gehört zu den Phakomatosen (van der HOEVE) oder Neurokutanen Syndromen, zu denen heute nach GLATZEL und LUNGERSHAUSEN (1968) u. a. folgende Krankheitsbilder gerechnet werden (Tab. 1).

Abbildung 1: Die wichtigsten Syndrome innerhalb der Gruppe der Phakomatosen

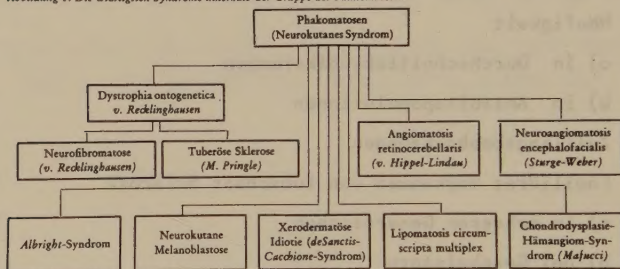


Abb. 1: Die wichtigsten Syndrome innerhalb der Gruppe der Phakomatosen (aus GLATZEL u. LUNGERSHAUSEN (1969))

Das klinische Bild der tuberösen Sklerose ist u. a. durch ein Adenoma sebaceum (Naevus Pringle; kleine, fibromatöse Knötchen der Haut, zumeist in schmetterlingsartiger Anordnung in der Gesichtshaut, oft mit Talgdrüsenhypertrophie), durch Fibrome des Zahnfleisches und der Nägel, durch tumoröse Veränderungen am Augenhintergrund (Papillome der Netzhaut und der Papille) sowie durch Rinden- und Ventrikeltumoren (histologisch: Spongioblastome) mit zerebralen Symptomen (Hirnnervenausfällen, spastische Lähmungen), durch hirnorganische Demenzzustände und durch epileptische Krampfleiden charakterisiert. Abb. 2 zeigt die geschätzte Häufigkeit der Fälle jeder Altersgruppe, in der ein Adenoma sebaceum (Naevus Pringle) bei Merkmalsträgern mit tuberöser Sklerose vorhanden ist (n. BUNDEY u. EVANS, 1969).

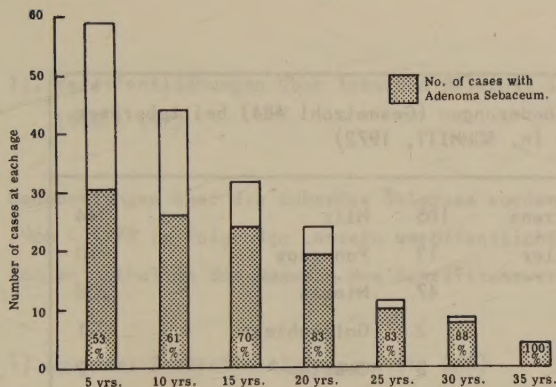


FIG. 2. Estimated percentage of cases at each age in which adenoma sebaceum is present.

Abb. 2: (aus BUNDEY und EVANS, 1969)

Von den inneren Organen sind vor allem die Nieren, das Herz, seltener die Lungen befallen. Bei den Geschwülsten des Herzens handelt es sich um Rhabdomyome, bei den Nierentumoren um Mischgeschwülste aus verschiedenen unreifen und ausgereiften Gewebsarten: Lipome, glatte Muskulatur, Epithelzellen und Gefäße, und bei den Lungenveränderungen um Wabenlungen mit myomatösen Veränderungen (s. Tab. 1 und Abb. 3 aus SCHMITT (1972)).

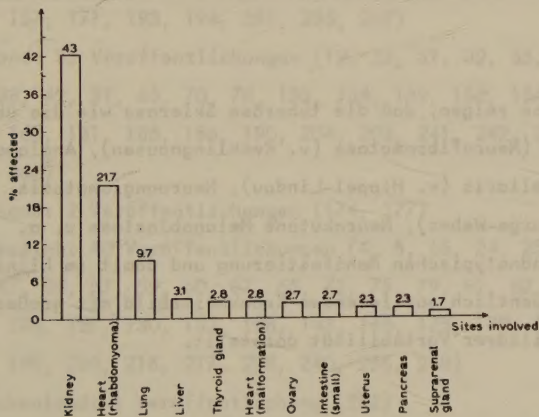


Abb. 3: Organbeteiligung bei tuberöser Sklerose (in %) s. a. Tab. 1 (SCHMITT (1972))

Tabelle 1: Organveränderungen (Gesamtzahl 484) bei tuberöser Sklerose (n. SCHMITT, 1972)

Rhabdomyome des Herzens	105	Milz	44
angeborener Herzfehler	13	Pankreas	10
Lungen	47	Nieren	208
Oesophagus	2	Gallenblase	1
Magen	3	Ovarium	12
Duodenum	1	Uterus	10
Dünndarm	12	Breites Mutterband	1
Dickdarm	1	Nebennieren	8
Appendix	1	Schilddrüse	13
Mesenterium	2	Thymus	2
Leber	15	Hypophyse	3
Lymphknoten	2	Zahnfleisch	3
		Hoden	1

Die Ergebnisse zeigen, daß die tuberöse Sklerose wie die übrigen Phakomatosen (Neurofibromatose (v. Recklinghausen), Angiomatosis retino-cerebellaris (v. Hippel-Lindau), Neuroangiomatosis encephalo-facialis (Sturge-Weber), Neurokutane Melanoblastose u. a. s. Abb. 1) ein in der phänotypischen Manifestierung und damit im klinischen Bild außerordentlich variierendes Krankheitsbild mit großer intra- und interfamiliärer Variabilität darstellt.

II. Veröffentlichungen über tuberöse Sklerose in den Jahren 1966 - 1972

Beobachtungen über die tuberöse Sklerose wurden in den Jahren
1966 - 1972 in folgenden Ländern veröffentlicht (die angegebenen
Zahlen enthalten die Nummern des Schrifttumsverzeichnisses):

- 1) Ägypten: 2 Veröffentlichungen (1, 265)
- 2) Argentinien: 2 Veröffentlichungen (170, 263)
- 3) Australien: 1 Veröffentlichung (69)
- 4) Belgien: 3 Veröffentlichungen (153, 167, 220)
- 5) Brasilien: 2 Veröffentlichungen (156, 270)
- 6) Bulgarien: 1 Veröffentlichung (112)
- 7) China: 1 Veröffentlichung (202)
- 8) Dänemark: 1 Veröffentlichung (13)
- 9) Deutschland: 25 Veröffentlichungen (8, 18, 22, 66, 88,
95, 98, 100, 101, 102, 105, 107, 111, 114, 122, 125, 131,
145, 157, 171, 193, 194, 251, 255, 267)
- 10) England: 32 Veröffentlichungen (12, 23, 31, 32, 35, 36,
37, 38, 42, 51, 65, 70, 78, 132, 134, 149, 152, 154, 159,
164, 165, 181, 185, 186, 190, 204, 208, 241, 242, 247,
257, 260)
- 11) Finnland: 2 Veröffentlichungen (174, 177)
- 12) Frankreich: 40 Veröffentlichungen (4, 5, 16, 24, 25, 26,
34, 47, 50, 57, 59, 60, 67, 68, 72, 75, 79, 81, 82, 86,
106, 120, 127, 130, 133, 138, 143, 148, 175, 179, 182,
183, 195, 210, 216, 217, 218, 240, 256, 268)
- 13) Griechenland: 1 Veröffentlichung (252)
- 14) Holland: 2 Veröffentlichungen (126, 225)
- 15) Indien: 8 Veröffentlichungen (27, 56, 192, 197, 199, 211,
222, 261)

- 16) Indonesien: 1 Veröffentlichung (63)
- 17) Italien: 23 Veröffentlichungen (7, 11, 29, 30, 41, 43, 44, 48, 52, 58, 61, 83, 146, 160, 162, 166, 169, 176, 178, 238, 249, 258, 266)
- 18) Japan: 11 Veröffentlichungen (99, 118, 139, 121, 141, 151, 187, 198, 212, 232, 233)
- 19) Jugoslawien: 2 Veröffentlichungen (144, 191)
- 20) Neuseeland: 1 Veröffentlichung (110)
- 21) Norwegen: 1 Veröffentlichung (274)
- 22) Österreich: 2 Veröffentlichungen (74, 188)
- 23) Philippinen: 1 Veröffentlichung (244)
- 24) Polen: 13 Veröffentlichungen (28, 92, 94, 109, 136, 172, 173, 205, 206, 207, 230, 235, 236)
- 25) Rumänien: 1 Veröffentlichung (20)
- 26) Schweden: 4 Veröffentlichungen (6, 19, 71, 77)
- 27) Schweiz: 3 Veröffentlichungen (55, 226, 227)
- 28) Spanien: 3 Veröffentlichungen (137, 220, 248)
- 29) Südafrika: 1 Veröffentlichung (49)
- 30) Tschechoslowakei: 5 Veröffentlichungen (15, 64, 215, 219, 271)
- 31) Türkei: 1 Veröffentlichung (246)
- 32) Tunesien: 1 Veröffentlichung (140)
- 33) UdSSR: 8 Veröffentlichungen (2, 14, 39, 104, 135, 158, 224, 234)
- 34) Ungarn: 2 Veröffentlichungen (17, 262)
- 35) USA: 65 Veröffentlichungen (3, 9, 10, 21, 33, 40, 45, 46, 53, 54, 62, 73, 76, 80, 84, 85, 87, 89, 90, 91, 93, 96, 97, 103, 108, 115, 116, 117, 119, 123, 124, 128, 129, 142, 147, 150, 155, 161, 163, 168, 180, 184, 189, 198, 201, 203, 209, 213, 214, 221, 223, 229, 231, 237, 239, 243, 245, 250, 253, 254, 259, 264, 269, 272, 273)

Die Zusammenstellung der Veröffentlichungen und Beobachtungen aus den Jahren 1966 - 1972 läßt erkennen, daß die tuberöse Sklerose - wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit - bei allen Rassen beobachtet wurde. Die größte Zahl der vorliegenden Beobachtungen über die tuberöse Sklerose stammt aus den USA, Frankreich, England, Deutschland und aus Italien. Demgegenüber liegen nur einzelne Mitteilungen aus den Ländern des vorderen und mittleren Orients, aus Australien, aus Südamerika und aus Afrika vor.

III. Genetik der tuberösen Sklerose

A) Häufigkeit:

a. in Durchschnittsbevölkerungen:

ROSS and DICKERSON "schätzten 1943 die Häufigkeit der tuberösen Sklerose in der Durchschnittsbevölkerung des Staates Michigan auf 1 : 50 000, GUNTHER und PENROSE (1935) in England auf 1 : 30 000 (für die schweren Fälle), ZAREMBA (1968) in Polen auf 1 : 22 727". STEVENSON und FISHER (1956) fanden in Nordirland in der Bevölkerung eine Häufigkeit von etwa 1 : 150 000. NEVIN und PEARCE (1968) schätzten "the minimal incidence of tuberous sclerosis in the area of the Oxford Regional Hospital Board auf 1 : 100 000 persons". Nach BROUGHTON (1970) beträgt die Häufigkeit der tuberösen Sklerose in England für alle Formen 1 : 150 000, für diejenigen die gleichzeitig einen Intelligenzdefekt aufweisen 1 : 300 000.

Nach SINGER (1971) lebten Ende 1969 in Hong-Kong 4 040 000 Einwohner, von diesen waren 3 970 000 Chinesen (= 98,5 %).

Unter diesen wurden 23 lebende Probanden mit tuberöser Sklerose ermittelt, so daß sich für diese eine Häufigkeit von 1 : 150 000 ergibt. Von diesen 23 Merkmalsträgern wiesen 16 die Symptomentrias (Adenoma sebaceum, Epilepsie und Intelligenzdefekte) auf, so daß sich für sie eine Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung von 1 : 250 000 ergibt. Diese Ergebnisse führten SINGER zu dem Schluß "that the prevalence in the Chinese is much higher than hitherto believed and is comparable to that in caucasians".

b. Häufigkeit in Anstaltspopulationen

Nach DICKEY (1950) und ROSS und DICKERSON (1943) beträgt die Zahl der in den nordamerikanischen Anstalten für epileptische und schwach-sinnige Kinder festgestellten Fälle von tuberöser Sklerose 0,1 - 0,5, die in den gleichen europäischen Institutionen annähernd 0,6 - 0,7 %. FERRARO und DOOLITTLE (1936) ermittelten früher 15 Fälle von tuberöser Sklerose (= 0,32 %) unter 4 644 Epileptikern, PENROSE (1938) 5 Fälle (= 0,64 %) unter 1 280, WILSON (1941) 16 Fälle (= 0,66 %) unter 2 412 Schwachsinnigen, ZAREMBA (1968) 21 (= 1,1 %) unter 1 887 Imbecillen und Idioten im Alter von 3 - 18 Jahren in Polen. BRUSHFIELD und WYATT (1926) fanden unter den Neuaufnahmen in das Fountain-Hospital (London) über eine Periode von 12 Jahren 0,66 %. Nach HUDOLIN (1961) beträgt die Häufigkeit von tuberöser Sklerose etwa 7 : 7 700 (1 : 1 100) unter neuro-psychiatrischen Patienten in Jugoslawien. LAGOS und GOMEZ (1967) berichteten über "71 patients with tuberous sclerosis seen in the Mayo Clinic (USA) in the years 1935 - 1964. Sie kamen im Übrigen an Hand Ihres Krankengutes zu dem Ergebnis, "observations on this series do not support the time-honored view that most patients with tuberous sclerosis are mentally retarded".

B) Zwillingsbeobachtungen

Die früheren Zwillingsbeobachtungen sind in dem Handbuchbeitrag von KOCH (1966) erwähnt:

"PAILLAS und CAIN (1947), FABING (1934) und GUTHRIE u. LEBOWITZ (1935) beschrieben konkordantes Vorkommen von tuberöser Sklerose, RIEHL (1906) von Adenoma sebaceum bei EZ. Im Falle von FABING waren die Veränderungen von Haut- und Nervensystem spiegelbildlich angeordnet. HOPWOOD (1937) fand Diskordanz bei ZZ. In einer Sippe von ROSS und DICKERSON (1943) litten PZ (Geschwister einer Kranken mit tuberöser Sklerose) an Schwachsinn und Krampfanfällen, Haut- und Augenveränderungen waren nicht vorhanden".

In den Veröffentlichungen der Jahre 1966 - 1972 konnten insgesamt 4 Zwillingsbeobachtungen ermittelt werden:

BAIEROVA, ONDRACEK und MACEK (1967) berichteten über eine Familie, in der in der III. Generation 2 männliche EZ eine tuberöse Sklerose aufwiesen (Abb. 4). Von diesen starb Paarling I kurz nach der Geburt, die Sektion ergab das Vorliegen eines Rhabdomyoms des Herzens. Paarling II wies eine Symptomentrias der tuberösen Sklerose auf.

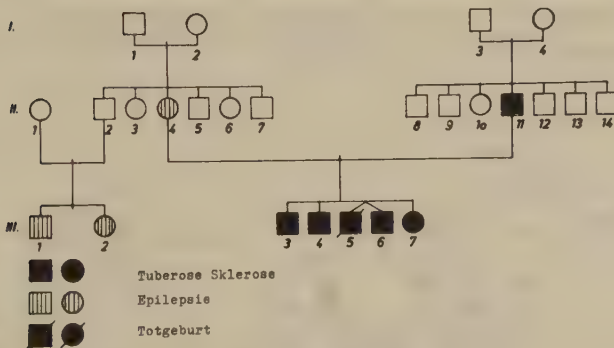


Abb. 4: Beobachtung BAIEROVA, ONDRACEK, MACEK (1967)

Die Ubrigen drei Geschwister dieser Zwillinge (III, 3, 4 und 7) wiesen ebenfalls eine tuberöse Sklerose auf. Bei diesen wurden Veränderungen am Fundus und im EEG beobachtet. Beim Vater (II,11) wurden Kalkablagerungen im Gehirn und Phakomata in den Augen festgestellt. Von seinen Geschwistern starben 4 im Kindesalter. 1 Bruder litt an einem Herzfehler. Ein Intelligenzdefekt war bei ihm nicht vorhanden. Die Mutter der Zwillinge (II,2) litt an epileptischen Anfällen. Ein Bruder dieser Frau (II,1), der selbst frei von Anfällen war, hatte einen Sohn und eine Tochter, wie wiederum an epileptischen Anfällen litten.

In der Mitteilung von NEVIN und PEARCE (1968) über "Diagnostic and Genetical aspects of tuberous sclerosis" findet sich in der Familie NN1 ohne weitere Angaben ein weibliches Z-Paar unbestimmter Eiigkeit, von denen Paarling I an tuberöser Sklerose litt, während Paarling II unauffällig war. Die Einzelheiten dieser Familie (Abb. 5) sind folgende:

"Family NN1 (Abb. 5). The propositus (III.4), a youth of 19 years, was severely mentally retarded. He had his first grand mal attack when 15 months old, and had adenoma sebaceum, shagreen plaques, and gingival fibromata. There was a coloboma of the choroid and iris and a retinal phakoma in the right eye.



Abb. 5: Beobachtungen NEVIN und PEARCE (1968)

A sister (III.5) was stillborn. Necropsy, however, revealed a rhabdomyoma of the heart, tuberous sclerosis of the brain with 'candle guttering' on the thalamus and the caudate nucleus. The mother's (II.4) first grand mal convulsion occurred at 2 years of age, and adenoma sebaceum at 14. She died at 38 years in status asthmaticus, and at necropsy there was tuberous sclerosis of the brain, bilateral renal leiomyomata, and a phakoma of the right eye. All living relatives were examined, but in none was there any evidence of tuberous sclerosis" (NEVIN und PEARCE (1968)).

Bei den beiden Zwillingspaaren von BUNDEY und EVANS (1969) sind beide Zwillingspaare als diskordant angegeben (Abb. 6 und 7). In Familie 27 (Abb. 6) handelt es sich um PZ, von denen der männliche Paarling I (II,3) an tuberöser Sklerose litt, während der weibliche II (II,4) mit 7 Tagen verstarb. In Familie 69 (Abb. 7) hatte der weibliche Paarling I (II,6) ein Adenoma sebaceum, während Paarling II (II,7) mit nicht angegebenem Geschlecht eine Totgeburt war.

Die Einzelheiten der Familienbefunde sind folgende:

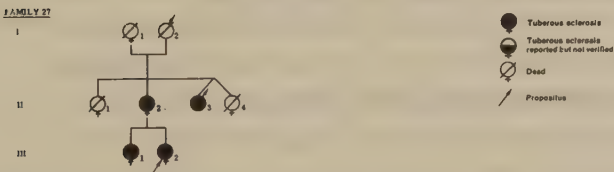


Abb. 6: Befund BUNDEY und EVANS (1969), family 27

"Family 27 (Abb. 6). I.1 Not seen. Said to have been of average intelligence, with no history of fits or of a facial rash. Died at 74 years of age. Cause of death (after necropsy) given as 'aortic incompetence; bronchopneumonia'. I.2 Not seen. Said to have been of average intelligence, with no history of fits or of a facial rash. Died at 49 years of age. Cause of death given as 'carcinoma of stomach'. He had previously been investigated in hospital. II.1 Stillbirth. II.2 Had fits as a child. IQ is now 80. She has adenoma sebaceum on the face, a retinal phakoma, and calcification on radiographs of the skull. II.3 (National Hospital No. A 18058). Has had fits for some years. He has also been under psychiatric care for a psychosis. He has adenoma sebaceum, and fibromata, café-au-lait pigmentation, and white naevi on the trunk. Fundi are normal. II.4 Twin sister who died at 7 days. III.1 She is under permanent care in a mental subnormality hospital, with severe mental deficiency and epilepsy. She has adenoma sebaceum, lumbar shagreen patch, and café-au-lait pigmentation. Her fundi are normal. III.2 Case 27".

FAMILY 69

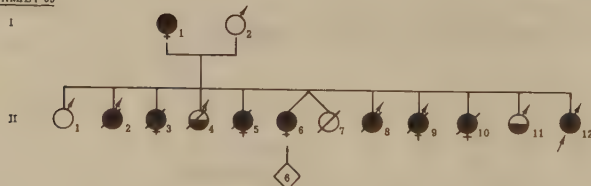


Abb. 7: Befund BUNDEY und EVANS (1969): Family 69

"Family 69 (Abb. 7). I.1 Has adenoma sebaceum, no fits. Low intelligence, poor and reluctant witness. Says she had 11 siblings who all died very young with epilepsy. II.2 Died aged 23. Death certificate: 'tuberous

sclerosis'. II.3 Died aged 15. Death certificate " 'epiloia'. II.4 Died aged 7. History brain tumour, not verified. II.5 Died aged 26. Death certificate: 'epiloia'. II.6 Adenoma sebaceum. (no details available about her six children). II.7 Stillborn twin.. II.8 Died aged 3. Death certificate: 'epilepsy, tuberous sclerosis'. II.9 Died aged 6 months. Death certificate: 'acute capillary bronchitis'. Corner's pathologist reports that brain showed definite evidence of tuberous sclerosis. II.10 Died aged 10. Death certificate: 'cerebral compression, cerebral tumour'. Hospital reports epilepsy and mental backwardness. II.11 Fits, adenoma sebaceum (reported by mother, but not verified). II.12 Case 69".

C. Familiäres Vorkommen von tuberöser Sklerose

a) in mehreren Generationen:

Die bis 1966 veröffentlichten Beobachtungen über das Auftreten von tuberöser Sklerose in 2, 3, 4 und 5 Generationen sind in dem Handbuchbeitrag von KOCH (1966) zusammenfassend dargestellt. Frühere Zusammenstellungen finden sich bei BORBERG (1951) und bei WAARDENBURG (1963). Auch in den Jahren 1966 - 1972 wurden in den Einzelarbeiten wie auch in den populationsgenetisch-demographischen Untersuchungen von ZAREMBA (1968), NEVIN und PEARCE (1968), BUNDEY und EVANS (1969), BROUGHTON (1970) und SINGER (1971) in Polen, England und in China wiederum Beobachtungen über das Auftreten von tuberöser Sklerose in mehreren aufeinander folgenden Generationen mitgeteilt. Von diesen sollen außer den bereits erwähnten Beobachtungen von BAIERIVA, ONDRACEK und MACEK (1967), NEVIN und PEARCE (1968), und von BUNDEY und EVANS (1969) (s. S. 8-11) noch folgende Beispiele erwähnt werden:

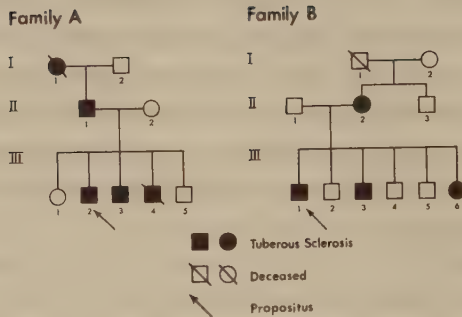


FIG. 1.—Pedigrees of familial cases

Abb. 8: Stammbäume familiärer Fälle, Beobachtungen:
 SINGER (1971): tuberöse Sklerose in 3 (Family A)
 und in 2 (Family B) Generationen.

"Family A: The propositus, a man aged 20 (A III, 2) presented with recurrent grand mal convulsions since the age of one. He was moderately retarded and subject to bouts of aggressiveness, during which he assaulted people. Adenoma sebaceum of the nasolabial folds appeared at the age of 15. He had a phakoma in the right fundus, an ill-defined mass in the right upper abdominal quadrant, multiple intracranial calcifications in the area of the ventricular system, and generalized encephalographic abnormalities.

A brother (A III, 3) had adenoma sebaceum from the age of six months and grand mal seizures from 12 months. He was feeble-minded, had a phakoma in the right fundus, and multiple intra-

cranial calcifications. Another brother (A III,4) had a rash on the face with butterfly distribution when he was one year of age. At the same time, he developed a squint, grand mal seizures, and died in status epilepticus. A sister 24 years old (A III,1) and a brother 10 years old (A III,5) were normal.

The father, 45 years of age (A II,1), had adenoma sebaceum affecting the face since the age of one. His mental age was 11. He had unequal pupils, irregular opacities of the skull vault, and intracranial calcification. The grandmother (A I,1), who died at the age of 35 of unknown causes one month after childbirth, was feeble-minded and given to bouts of incongruous behavior. Her antecedents were unknown. She had adenoma of the face since the age of one.

Family B: The propositus, a boy aged 13 (B III,1), was moderately retarded, had generalized convulsions since the age of eight, and was subject to bouts of aggressiveness and uncontrollable laughter. Adenoma sebaceum of the face was present since the age of one. He also had areas of hyperpigmentation and vitiligo over the trunk, shagreen plaques in the lower back, multiple large fibromata in the scalp, multiple patches of increased density in the calvarium, and intracranial calcifications. Sclerotic patches were also seen in the long bones of both upper and lower limbs. The electroencephalogram was abnormal. Intravenous pyelography revealed a large renal mass.

A brother (B III,3), two years younger, had adenoma sebaceum since the age of two and grand mal and petit mal seizures since the age of four. He was mildly retarded and became deaf and dumb at three. He had adenoma sebaceum of the face, areas of vitiligo on the chest and back, gingival fibromata, patchy densities in the calvarium,

intracranial calcifications, changes in density in the long bones of all limbs, and abnormalities in the electroencephalogram. A sister (B III,6), 16 months of age, had delayed milestones and suffered from generalized convulsions and myoclonic seizures since nine months of age. The other siblings (B III-2, B III,4, and B III,5) were normal. The mother (B II,2) had adenoma sebaceum of the face only". (SINGER, 1971).

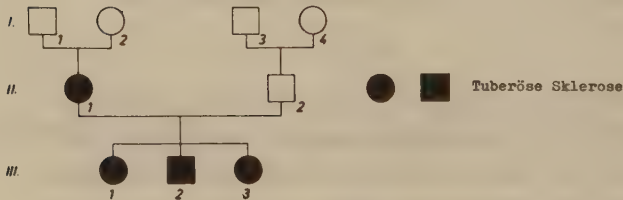


Abb. 9: Beobachtung: BEJAR (1966)

Die Einzelheiten der Familie sind folgende: In der Familie litten 4 Angehörige aus 2 Generationen an tuberöser Sklerose (II,1 und III, 1, 2, 3), davon 1 Mann und 3 Frauen. Die Mutter wies ein Adenoma sebaceum und eine leichte Retardierung auf. Ihre drei Kinder III, 1, 2, 3, (1 Sohn und 2 Töchter) hatten eine voll ausgeprägte tuberöse Sklerose. Der Vater war gesund, seine Familienanamnese unauffällig.

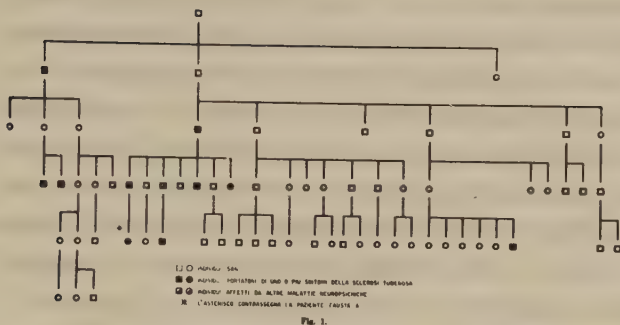


Abb. 10: Tuberöse Sklerose in 4 Generationen. (Beobachtung RIDOLO, ZAMPOLIO, C. de RISIO, F. PASQUALI, 1969)

C) Vorkommen von tuberöser Sklerose bei Geschwistern

Die bis 1966 veröffentlichten Beobachtungen über das Auftreten von tuberöser Sklerose bei Geschwistern sind bei KOCH (1966) zusammenfassend dargestellt. Diese Einzelbeobachtungen sind zahlenmäßig wesentlich geringer als das Auftreten von tuberöser Sklerose in mehreren aufeinander folgenden Generationen oder als das Vorkommen sporadischer Fälle in den Geschwisterschaften. In einer kritischen Beurteilung von Geschwisterbeobachtungen - ohne Befallensein weiterer Familienangehöriger, insbesondere der

Eltern oder deren Geschwister - kommen BUNDEY und EVANS (1969) zu folgendem Schluß: "In reviewing the literature relating to familial cases, we can find no example where both parents of two affected sibs have been fully examined and neither has been found to have adenoma sebaceum. We feel, therefore, that clinically normal parents of an affected child may be reassured, and given a good risk for subsequent children. It is clearly possible to carry the gene without adenoma sebaceum but this is uncommon and another manifestation of the gene is likely to be present". SINGER (1971) stimmt diesen Überlegungen wie folgt zu: "BUNDEY and EVANS (1969) in considering their own material and reviewing the literature concerning familial cases, could find no example where both parents of two affected sibs had been fully examined and neither had been found to have adenoma sebaceum. They concluded that clinically normal parents of an affected child may be reassured and given a good risk for subsequent children. The data in the present series are in accord with their findings and conclusion."

In diesem Zusammenhang ist die aus der Tschechoslowakei stammende Familie von VALNICKOVA (1970) erwähnenswert, in der zwar beide Eltern offenbar keine für die tuberöse Sklerose charakteristischen Krankheitszeichen aufwiesen, während zwei Schwestern der Mutter Abortivformen zeigten. Die Einzelheiten der Familie (Abb.11) sind folgende:

VALNICKOVA (1970) berichtete über das Auftreten von tuberöser Sklerose bei 5 Geschwistern.

In der Familie wurde das Leiden bei 5 Geschwistern beobachtet (III, 4, 5, 6, 7, 9), davon 4 Männer und 1 Frau. Die Mutter war gesund, ihre Familienanamnese unauffällig. Der Vater hatte 9 Ge-

schwister, von ihnen "war eine Schwester (II,6) angeblich geistig retardiert". Von einer weiteren Schwester (II 3) wurde berichtet, daß sie an "einer Augenkrankheit" litt. Bei Patient III 6 wurde eine Trias der tuberösen Sklerose festgestellt. Bei den Geschwistern III 5 und III 9 wurden leichte Augenbefunde beobachtet, welche die Autoren "als sehr suspekta Abortivform" bezeichnen. Die Geschwister II 4 und III 7 waren "geistig retardiert".

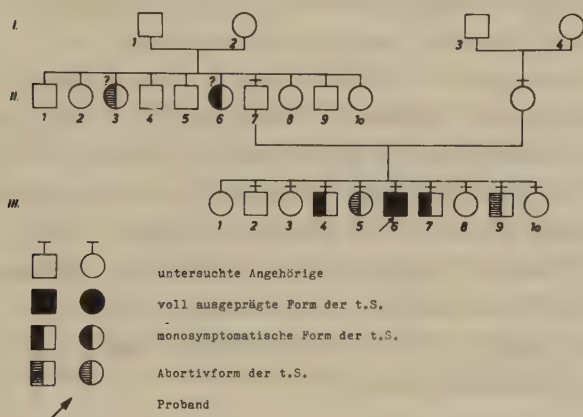


Abb. 11: Beobachtung VALNICKOVA (1970)

c. Erbmodus und genetische Beratung:

Der Erbmodus der tuberösen Sklerose ist nach den Familienbefunden und nach den Ergebnissen der populationsgenetisch-demographischen Untersuchungen autosomal-dominant mit großen Verschiedenheiten in der Genmanifestierung und ohne Anzeichen von Anteposition. Die große phänotypische Variabilität der tuberösen Sklerose beruht nach PENROSE (1963) auf der Wirkung

eines polyphänen Gens und wahrscheinlich auf der modifizierenden Wirkung von Nebengenen. Exogenen Faktoren dürfte im Gegensatz zur Neurofibromatose keine wesentliche Bedeutung zukommen. Die effektive Fruchtbarkeit der Kranken mit tuberöser Sklerose ist im Krankengut von BORBERG auf 51 % reduziert. Bei den schweren Fällen mit in frühester Kindheit auftretenden epileptischen Anfällen und schweren Schwachsinnszuständen ist die Fruchtbarkeit praktisch gleich Null.

Zur Frage eines autosomal-rezessiven Erbganges kommt PENROSE (1963) zu folgender Überlegung: "One or two families have been reported in which recessive inheritance would naturally be postulated because parents were both normal and consanguineous. Consanguinity can occur occasionally in the parents of individuals with dominant abnormalities, as in the general population. Although the possibility that a recessive type exists cannot be excluded, this seems unlikely in view of the findings in Borberg's (1951) survey, i.e. no parental consanguinity in 37 families." (PENROSE (1963)). Blutsverwandschaft der Eltern konnte bisher nur in wenigen Fällen (ILLING, 1939, ROSS und DICKERSON, 1943, HALLERVORDEN, 1953) festgestellt werden.

Zur Frage der genetischen Beratung bei der tuberösen Sklerose haben BUNDEY und EVANS (1969) und bereits früher BJORNBERG (1961) Stellung genommen. BJORNBERG, A.: Adenoma sebaceum. Review, case reports and discussion of eugenic aspects. Acta. derm.-Venereol. (Stockh.) 41 (1961) 213 - 223. In der Stellungnahme von BUNDEY and EVANS (1969) heißt es: "There was great clinical variability and this was both between and within families. Parents with adenoma sebaceum alone are very likely to have an affected child with neurological lesions. We considered that for genetic counselling,

adults with adenoma sebaceum, or a shagreen patch or subungual fibromata, or possibly white naevi, should be given the 1 in 2 risk of affected children.

No family of two affected sibs has been observed in this series without one parent having adenoma sebaceum. In counselling parents who have one affected child, but who do not have adenoma sebaceum or other characteristic skin lesions, they may be told that the condition in their child is very probably the result of a new mutation, and that the risk of recurrence is small".

D) Sporadisches Auftreten von tuberöser Sklerose

Seit langem ist bekannt, daß die tuberöse Sklerose in den Familien überwiegend sporadisch auftritt. BORBERG (1951) hatte bei seinen populationsgenetisch-demographischen Untersuchungen, in die 37 Fälle von tuberöser Sklerose, die über einen Zeitraum von 20 Jahren (vom 1. 1. 1924 - 1. 1. 1944), in Dänemark beobachtet worden waren, festgestellt, daß es sich in 21 (= 60 %) von 35 Familien um ein sporadisches Auftreten handelte.

NEVIN und PEARCE (1968) fanden in 16 Familien bei 12 (= 75 %) ein sporadisches Auftreten. Die Merkmalsträger stammten aus der "area of the Oxford Regional Hospital Board". In dieser Gegend konnte die Häufigkeit sporadischer Fälle unter 756 000 Lebendgeborenen der Jahre 1938 - 1966 auf etwa 21×10^{-6} errechnet werden.

BUNDEY und EVANS (1969) konnten von 93 Ausgangsfällen aus drei Krankenhäusern Londons 71 Merkmalsträger und ihre Familien untersuchen. Von diesen lebten 63, 8 waren bereits verstorben.

Die Familienuntersuchungen ergaben, daß lediglich bei 10 (= 14 %) von 71 Fällen das Leiden familiär auftrat. Bei den restlichen 61 (= 86 %) handelte es sich um sporadische Fälle, die als Neumutation angesehen wurden.

ZAREMBA (1968) untersuchte 40 Merkmalsträger (29 Frauen und 11 Männer) aus 26 Familien in Polen. Die Zahl der sporadischen Fälle dieses Kollektivs betrug 72 %.

SINGER (1971) fand in der chinesischen Bevölkerung von Hong-Kong 65 % sporadische Fälle. Ihre Häufigkeit unter 1 173 710 Lebendgeborenen, die in den Jahren 1952 - 1963 registriert wurden, wurde mit 1 : 80 000 Geburten ermittelt (weitere Einzelheiten s. Tab. 2).

TABLE 2
PROPORTION OF SPORADIC CASES IN PUBLISHED SERIES*

Author	Total No. of Cases Where Family History Available	No. of Familial Cases	Percentage of Sporadic Cases
Critchley and Earl [13].....	20	4	80
Gunther and Penrose [12]....	20	6	70
Borberg [14].....	37	5	86
Stevenson and Fisher [11]....	9	2	78
Zaremba [15].....	40	11	72
Nevin and Pearce [8].....	16	4	75
Bunday and Evans [9].....	71	10	86
Present series.....	26	9	65

* Modified from [9].

Tab. 2: Vorkommen sporadischer Fälle in
veröffentlichen Serien (n. SINGER, 1971)

E) Mutationsratenschätzungen

Die ersten Schätzungen der Mutationsrate wurden bereits 1935 von GUNTHER und PENROSE in England durchgeführt. Sie ergaben

eine Mutationsrate von $4 - 8 \times 10^{-6}$, d. h. auf 4 - 8 mutierte Gene pro Million Gameten. Der Schätzwert von NEVIN und PEARCE (1968) beträgt 10.5×10^{-6} . ZAREMBA (1968) kam in Polen zu einem Schätzwert von 11×10^{-6} bei Anwendung der direkten Methode. "Including mutations leading to mild expression of the disease, which is the condition for appearance of familial cases, the frequency of mutations is probably about 14.6×10^{-6} " (ZAREMBA). SINGER (1971) schätzte in Hong-Kong die Mutationsrate auf 6×10^{-6} . Eine Abhängigkeit des Auftretens von Neumutationen vom Alter der Eltern konnte nicht sicher festgestellt werden.

IV: Zusammenfassung:

- 1) Über die tuberöse Sklerose (Bourneville'sche Krankheit) wurden in den Jahren 1966 - 1972 insgesamt 274 Arbeiten einschließlich mehrerer Übersichtsarbeiten und Handbuchbeiträgen veröffentlicht. Die von BOURNEVILLE (1880) beschriebene Krankheit "tuberöse Sklerose" (im englischen Schrifttum: Epiloia) gehört zu den Phakomatosen (van der HOEVE). Sie ist wie die übrigen Phakomatosen (Neurofibromatose u. a.) ein in der phänotypischen Manifestierung und damit im klinischen Bild außerordentlich variierendes Krankheitsbild mit großer intra- und interfamiliärer Variabilität.
- 2) Die tuberöse Sklerose wurde - wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit - bei allen Rassen beobachtet. Die größte Zahl der aus den Jahren 1966 - 1972 vorliegenden Beobachtungen über die tuberöse Sklerose stammt aus den USA, Frankreich, England, Deutschland und aus Italien. Demgegenüber liegen nur einzelne Beobachtungen aus den Ländern des vorderen und mittleren Orients, aus Australien, aus Südamerika und aus Afrika vor.

Nach den Untersuchungen von SINGER (1971) in der chinesischen Bevölkerung von Hong-Kong dürfte das Leiden unter Chinesen nicht so selten sein, wie bisher angenommen wurde.

- 3) Der Erbmodus der tuberösen Sklerose ist nach den Familienbefunden und nach den Ergebnissen der populationsgenetisch-demographischen Untersuchungen autosomal-dominant mit großen Verschiedenheiten in der Genmanifestierung und ohne Anzeichen von Anteposition. Die große phänotypische Variabilität der tuberösen Sklerose beruht nach PENROSE (1963) auf der Wirkung eines polphänen Gens und wahrscheinlich auf der modifizierenden Wirkung von Nebengenen.
- 4) Unter den Veröffentlichungen der Jahre 1966 - 1972 finden sich wieder zahlreiche Familien, in denen die tuberöse Sklerose in unterschiedlicher klinischer Manifestierung in 2 - 4 aufeinander folgenden Generationen als autosomal-dominantes Erb leiden beobachtet werden konnte. Auf der anderen Seite konnte wiederum erneut festgestellt werden, daß die Zahl sporadischer Fälle größer ist als ein familiäres Vorkommen. Nach einer Zusammenstellung von SINGER (1971) beträgt die Zahl der sporadischen Fälle 65 -86 % innerhalb der von den einzelnen Autoren untersuchten Gesamtkollektive.
- 5) Neben Mitteilungen über einzelne Familien wurden auch weitere populationsgenetische-demographische Untersuchungen in England, in Polen und in Hong-Kong durchgeführt. So ermittelte ZAREMBA (1968) eine Häufigkeit von 1 : 22 727 in der Durchschnittsbevölkerung von Polen. In England schätzten NEVIN und PEARCE

(1968) die Häufigkeit in "the area of the Oxford Regional Hospital Board" auf 1 : 100 000. Nach BROUGHTON (1970) beträgt die Häufigkeit der tuberösen Sklerose in England für alle Formen 1 : 150 000, für diejenigen, die gleichzeitig einen Intelligenzdefekt aufweisen 1 : 300 000. In der chinesischen Bevölkerung von Hong-Kong errechnete SINGER (1971) für alle Formen eine Häufigkeit von 1 : 150 000; für die Merkmalsträger mit der Symptomentrias (Adenoma sebaceum, Epilepsie und Intelligenzdefekte) betrug sie 1 : 250 000. Unter 1 887 Imbecillen und Idioten fand ZAREMBA (1968) in Polen 1,1 % mit tuberöser Sklerose.

- 6) Die erste Schätzung der Mutationsrate wurde 1935 von GUNTHER und PENROSE in England durchgeführt. Sie ergab eine Mutationsrate von $4 - 8 \times 10^{-6}$. ZAREMBA (1968) kam zu Schätzwerten von 11×10^{-6} bzw. von 14.6×10^{-6} . SINGER (1971) schätzte die Mutationsrate auf Grund seiner populationsgenetischen-demographischen Untersuchungen in der chinesischen Bevölkerung von Hong-Kong auf 6×10^{-6} . Eine Abhängigkeit des Auftretens von Neumutationen vom Alter der Eltern konnte nicht sicher festgestellt werden.

V. Literaturverzeichnis (Zusammenstellung der in den Jahren
1966 - 1972 veröffentlichten Arbeiten über tuberöse
Sklerose (Gesamtübersicht)):

1. ABDEL WAHAB, M., N. KHATTAR, W. el-YAHKY: The clinical and radiological manifestations of tuberous sclerosis. - J. Egypt. Med. Ass. 51 (1968) 404 - 425
2. ABDUSAMETOV, R.Kh., A.P. VASHCHENKOVA: Adenoma sal'nykh zhelez Pringla-Bourneville (tuberozni skleroz). Klin. Med. (Moskva) 44 (1966) 128 - 133
3. ADYANTHAYA, A.V., E.C. PRICE, G.V. MILLER, G.V. ANDERSON: Membranous subvalvular aortic stenosis in tuberous sclerosis. - Chest. 61 (1972) 407 - 408
4. AGBESSI, V., V.M. VOVOR: Sclérose tubéreuse de Bourneville. Ist. cas chez un enfant Africain. - Bull. Soc. Med. Afr. Noire. Lang. Franc. 12 (1967) 270 - 276
5. AICARDI, J., F. GOUTIÈRES, M.B. ARNAUD, S. THIEFFRY: Sclérose tubéreuse de Bourneville et spasmes en flexion du nourrisson. - Ann. Pediat. (Paris) 42 (1966) 770 - 777
6. ÅKESSON, H.O., S. RAYNER: Epiloia and cutis verticis gyrata. - J. Ment. Defic. Res. 12 (1968) 9 - 12
7. ALE, G., L. OLIVETTI, A. MANCOSU: La malattia di Bourneville-Pringle (Aspetti clinico-radiologici). G. Ital. Derm. 107 (1966) 1029 - 1050
8. ALSCHNER, C., G. PIETRUSCHKA: Augenbefunde bei tuberöser Hirn-sklerose (Morbus Bourneville-Pringle). Z. Ärztl. Fortbild. (Jena) 64 (1970) 567 - 574

9. ALVAREZ, E.: Unusual cutaneous manifestations of tuberous sclerosis: case report. - Plast. Reconstr. Surg. 40 (1967) 153 - 156
10. ANDERSON, D., R.L. TANNEN: Tuberous sclerosis and chronic renal failure. Potential confusion with polycystic kidney disease. - Amer. J. Med. 47 (1969) 163 - 168
11. ANTONUCCI, M.: Su di un caso di sindrome di Bourneville. Clin. Pediat. (Bologna) 47 (1965) 288 - 301
12. ARENILLAS, L.: Tuberous sclerosis with situs inversus. - J. Ment. Defic. Res. 12 (1968) 108 - 110
13. ASKJOER, S.A., S. LOVSCHALL: Tuberous sklerose syndromets yderpunkter belyst ved to tilfaelde. Ugeskr. Laeg. 131 (1969) 1087 - 1092
14. BABCHIN, I.S.: O gormonal'noi zavistimosti opukholei golovnogo mozga. - Vopr. Onkol. 16 (1970) 29 - 31
15. BAIEROVÁ, M., J. ONDRÁČEK, M. MACEK, R. GOSTOF: Bournevilleova-Pringleova fakomatoza u 6 členu jedné rodiny. - Cesk. Pediat. 20 (1967) 114-22
16. BALMES, A., A. PAGES, J. DAUVERCHAIN, P. BALMES, J. OTHONIEL, M. MANDIN: Pneumothorax spontane reveleateur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. - Mars. Med. 107 (1970) 823 - 828
17. BATA, G., I. KOPCSÁNTYI: Intracerebrale Kalzifikation und familiäre Epilepsie. Diagnosis der Sklerosis tuberosa im Kindesalter. - Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 8 (1967) 343 - 354

18. BANDMANN, H.J., D. HAMBURGER, N. ROMITI: Bericht zur Brooke-Spiegler'schen Phakomatose. - Hautarzt 16 (1965) 450 - 453
19. BATSTONE, G.F., A.P. COLE, S.A. SANDRY: A case of tuberose sclerosis in the newborn. - Acta Paediat. Scand. 60 (1971) 349 - 352
20. BECUS, T., M. BECUS-LOURENTIN, A. SZABO: Considerati anatomo-clinici pe marginea unui caz de sclerosă tuberoasă. - Neurologia (Bucur.) 14 (1969) 549 - 558
21. BEJAR, R.L.: Familial tuberous sclerosis. - A clinical reminder. Clin. Pediat. (Phila.) 5 (1966) 127 - 129
22. BERGER, H., R. ODY: Lungenveränderungen bei Bourneville-Pringle'scher Erkrankung. - Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 136 (1967) 152 - 155
23. BERG, J.M., E.A. GREEN, M.A. RIDLER: Epiloia (tuberous sclerosis): a report of a case with unusual tumors. J. Med. Genet. 3 (1966) 153 - 155
24. BERNARD, R., N. PINSARD, A. SPRIET, P. MAUREL, M. SAINT-JEAN: Sclérose tubéreuse de Bourneville et syndrome de West. (A propos de deux nouvelles observations). - Arch. Franç. Pediat. 23 (1966) 873 - 885
25. BERSAQUES, J. de., G. HOFFMANN: Tumeur cérébrale et adenoms sébacés de Pringle. - Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph. 78 (1971) 237 - 238
26. BEUREY, J., H. GURECKI, M. WEBER: A propos de deux formes inhabituelles de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Bull. Soc. Franç. Derm. Symp. 75 (1968) 43 - 46

27. BHARADWAJ, B., U.C. GUPTA: Tuberous sclerosis. - J. Indian. Med. Ass. 53 (1969) 24 - 25
28. BIRECKA, I., L. SIELICKA-ZUBER: Przypadek zespołu Bournevillea-Pringlea z rzadkym obrazem histologicznym zmian skonych. - Przegl. Derm. 52 (1965) 403 - 407
29. BOLLATI, A., S. CANESCHI: Un caso di associazione di tumore intraventricolare e morbo di Bourneville. G. Psichiat. Neuropat. 97 (1969) 339-49
30. BORROMEI, A., A. CAPELLI: Contributo alla conoscenza dei tumori intraventricolari cerebrali nella sclerosi tuberosa. Presentazione di un caso con considerazioni embriologiche ed istopatologiche. - Arch. Ital. Anat. Istol. Patol. 43 (1970) 302 - 314
31. BREAKEY, W.R.: Tryptophan loading in tuberous sclerosis. - J. Ment. Defic. Res. 13 (1969) 197 - 200
32. BROUGHTON, R.B.: Pulmonary tuberous sclerosis presenting with pleural effusion. - Brit. Med. J. I (1970) 477 - 478
33. BROWN, J., R.K. WINKELMANN, R.V. RANDALL: Acanthosis nigricans and pituitary tumors. - JAMA 198 (1966) 619 - 623
34. BRUN, J., M. PERRIN-FAYALLE, F. MICHEL: Fibrose intestielle diffuse et scléroemphysème au cours des phacomatoses. A propos de deux observations de sclérose tubéreuse de Bourneville et de neurofibromatose de Recklinghausen. Lyon. Med. 218 (1967) 655 - 680
35. BUNDEY, S., K. EVANS: Tuberous sclerosis: a genetic study. - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32 (1969) 591 - 603

36. BUNDEY, S.: The significance of a white macule on the skin of a child. - Dev. Med. Child. Neurol. 12 (1970) 805 - 806
37. BUNDEY, S.: Genetic factors in neurological disease-tuberous sclerosis. - Proc. R. Soc. Med. 64 (1971) 185
38. BUNDEY, S., G. DUTTON, R.S. WELLS: Tuberose sclerosis without adenoma sebaceum. - J. Ment. Defic. Res. 14 (1970) 243 - 249
39. BURAVLEVA, A.M.: K voprosu o tuberoznom sklerose. Pediatriia 44 (1965) 83 - 84
40. BUSH, J.K., R.L. McLEAN, H.O. SIEKER: Diffuse lung disease due to lymphangiomyoma. - Amer. J. Med. 46 (1969) 645 - 654
41. CANTE, C., M. ARIA: Contributo clinico allo studio della sclerosi tuberosa. - Osp. Psichiatr. 38 (1970) 333 - 353
42. CARLIDGE, M.E., N.E. CARLIDGE: The detection of epiloia in adult epileptics. - Brit. J. Dermatol. 85 (1971) 598
43. CATALANO, A., T. PECORARI, P. RIDOLO: Aminoacidurie patologiche in alcuni casi di sclerosi tuberosa. Riv. Sper. Freniatr. 93 (1969) 1214-25
44. CIAULA, V.: Non comune aspetto della malattia di Bourneville-Pringle. - Minerva Derm. 41 (1966) 60 - 63
45. COHEN, B.L.: Tuberous sclerosis. - J. Amer. Med. Ass. 95 (1966) 417 - 420

46. COMINGS, D.E., G.F. ODLAND: Partial albinism. - J. Amer. Med. Ass. 95 (1966) 519
47. COLONNA, P., I. DIMITROV, G. TORDJMAN, G. TMSIT, J. MESSER-SCHMITT: Sarcome de la rate au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Presse Med. 74 (1966) 447 - 448
48. CORVAGLIA, E.: Osservazioni su di una particolare facomatosi con associazione di sclerosi tuberosa e angiomasosi. - Riv. Clin. Pediat. 78 (1966) 433 - 444
49. COSNETT, J.E., B.H. GIBB: Tuberous sclerosis and cardiac arrhythmia in three Zulu patients. - Brit. Med. J. 2 (1969) 672 - 673
50. COSTE, F., M. GUNDET, C. LABROUSSE: Le rachis dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. - Rev. Rhum. 33 (1966) 17 - 22
51. CREE, J.E., F.W. NASH: Tuberous sclerosis with polycystic kidneys. Proc. Roy. Soc. Med. 62 (1969) 327
52. CRISTOFORI, E., A. COLVECCHIO, R. RESCOLDANI: Angiomioliposarcoma renale bilaterale e glioblastoma multiforme in sclerosi tuberosa. - Folia Hered. Pathol. (Milano, 1968, 79 - 83
53. CROSETT, A.D. Jr.: Roentgenographic findings in the renal lesion of tuberous sclerosis. - Amer. J. Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine 98 (1966) 739 - 743
54. CURTH, H.O.: Pigmentary changes of the skin associated with internal disease. - Postgrad. Med. 41 (1967) 439 - 449

55. DAMMERT, K., K.M. NIEMI: Naevus elasticus (elastoma juvenile Weidman) and naevus collagenicus lumbosacralis in Pringle's disease. Dermatol. (Basel) 137 (1968) 36 - 45
56. DASGUPTA, D., J.M. GHOSH: Epiloia. - J. Indian. Med. Ass. 47 (1966) 26 - 29
57. DECROIX, G., C. SORS, M. LOUVIER: Les phacomatoses. - Cah. Coll. Med. Hop. Paris. 10 (1969) 93 - 100
58. DE DI VITTIS, E., G. MATTIOLI, F.M. PUCA: Sclerosi tuberosa e tumore intraventricolare. - Rass. Neuropsichiat. 20 (1966) 302 - 309
59. DEGOS, R.: Encyclopedie flammarion dermatologie. - Miese (1967)
60. DESPROGES-GOTTERON, R., J.J. ROUSSEAU, J.J. BOURDEAUX: A propos d'une observation d'association de peristose et de sclérose tubéreuse de Bourneville. - Rhumatologie 19 (1967) 345 - 352
61. DE LUCA, M.: Le phacomatosi cutanee. - Rass. Int. Clin. Ter. 51 (1971) 175 - 176
62. DICK, A.R., D.K. ZIEGLER: Tuberous sclerosis: a report of two cases. - J. Kansas. Med. Soc. 68 (1967) 102 - 105
63. DOJOJOPRANOTO, M., O.S. KLING, KWEE, HOK GIE: Tuberous sclerosis. Paediat. Indonesia 8 (1968) 110 - 122
64. DOUBEK, Z., V. PATEK, V. PODDANY: Prispevek k ledvinnym a kostnim zmenam u Bourneville-Pringlovy choroby. Rozhl. Chir. 54 (1966) 710 - 716

65. DYER, A.M., R. HILL, R.M. ROWAN, O. G. TAYLOR: Case of tuberous sclerosis and haemorrhagic retinopathy (With fundus photographs). - Brit. Med. J. II (1967) 398 - 399
66. DUME, Th., W. SCHULTE-BRINKMANN, A. STURM: Osteopoikilie mit Hyperostose. - Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 422 - 428
67. DUPERRAT, B., V. DAVID, C. PACOT: Aspect particulier des cellules blastiques des manifestations cutanées de la sclérose tubéreuse de Bourneville. - Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphiligr. 76 (1969) 668 - 670
68. DUPONT, A., R. VAN DOOREN DEFLORENNE: Formes exceptionnelles de syndromes neurocutanées (epiloia, neurofibromatose). - Bull. Soc. Franc. Syph. 74 (1967) 479 - 481
69. DWYER, J.M., J.B. HICKIE, J. GARVAN: Pulmonary tuberous sclerosis. Report of three patients and a review of the literature. - Q. J. Med. 40 (1971) 115 - 125
70. ESSEX, W.B.: Renal angiomyolipoma. - J. Path. Bact. 91 (1966) 81
71. FALKMER, S., P. JUNGHAGEN, O. RAIS: Hamartoma (Lipoangiomyoma) of the kidney. - Acta Radiol. 7 (1968) 417
72. FARDOU, H., J.M. DANA, J. FABRE, J.L. ALBAREDE, A. DELAUDE: Manifestations respiratoires au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville associée à une lymphangiomyomatose. - Poumon et Coeur. 27 (1971) 293 - 308

73. FARROW, G.M., E.G. HARRISON, D.C. UTZ, D.R. JONES: Renal angiomyolipoma. A clinico-pathologic study of 32 cases. - Cancer 22 (1968) 544 - 570
74. FEKAS, L.: Über einen Fall von tuberöser Hirnsclerose. - Wien. Z. Nervenheilk. 24 (1966) 189 - 197
75. FIEVEZ, M., M. COLLARD, S. GODARD, J. TOUSSAINT: A propos d'un cas de lymphangiomyomatose diffuse. - Ann. Anat. Path. 12 (1967) 431
76. FITZPATRICK, T.B., G. SZABO, H. YOSHIKI, et al.: White leaf shaped macules. Earliest visible sign of tuberous sclerosis. - Arch. Derm. (Chicago) 98 (1968) 1 - 6
77. FOLIN, J.: Angiographic in renal tumors. - Acta. Radiol. Suppl. 267 (1967) 82
78. FORD, F.R.: Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence. C.C. Thomas, Springfield/Ill. 1966
79. FOURNIER, A., A. PAULI, J.P. CECILE, G. DESOGHER, J. SAOUT, J. COUSIN, M. BAYART: Angiomyolipome renal revele par une hématurie profuse au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Pediatrie 24 (1969) 29 - 85
80. FRACK, M.D., L. SIMON, B.H. DAWSON: The lymphangiomyomatosis syndrome. - Cancer 22 (1968) 428
81. FRANDEBOEUF, J.M.: Manifestations rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse, Paris, 1967

82. FREYCON, F.P., MOLLARD, M. HERMIER, P. GUIBAUD, J.-P. CHAZALETTE, B. WEILL, M. FLATTOT, M. JEUNE: Anévrysme de l'aorte abdominale au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. *Pédiatrie* 26 (1971) 421 - 427
83. GHIDIDNI, O., G. FATTOVICH, Jr., G. BALLATTI: Adenoma fetale e cancro della tiroide in paziente con sclerosi tuberosa (Malattia di Bourneville) *Minerva. Medica* 62 (1971) 1669 - 1678
84. GALINDO, J., E. BEVERAGE: Tuberous sclerosis. A study of eight cases. - *J. MAINE. Med. Ass.* 57 (1966) 221 - 229
85. GALINDO, J., R.E. McAFEE: Bleeding renal hamartoma, an uncommonly encountered complication of the tuberous sclerosis complex. - *J. Maine. Med. Ass.* 56 (1965) 247 - 248
86. GASTAUT, H., J. ROGER, R. SOULAYROL: Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarhythmie (syndrome de West) et sclérose tubéreuse de Bourneville. *J. Neurol. Sci.* 2 (1965) 140 - 160
87. GILBERT, E.C., M. EDSON, M.P. URSCHEL: Tuberous sclerosis I: Tuberous sclerosis associated with bilateral renal hamartomas. Report of case. - *Med. Ann. D.C.* 35 (1966) 322-24
88. GLATZEL, J., E. LUNGERSHAUSEN: Beitrag zur Kenntnis des Morbus Pringle. - *Der Landarzt* 44 (1968) 1516-19
89. GOLDING, R., G. REED: Rhabdomyoma of the heart. Two unusual clinical presentations. - *New Eng. J. Med.* 276 (1967) 957 - 959

90. GOTOFF, S.P., E. AMIRMOKRI, E.J. LIEBNER: Ataxia telangiectasia, Neoplasia, untoward response to x-irradiation, and tuberous sclerosis. - Amer. J. Dis. Child. 114 (1967) 617 - 625
91. GREEN, J.: The radiology of tuberous sclerosis. - Clin. Radiol. (Lond.) 19 (1968) 135 - 147
92. GROMSKA, J., J. ZDROJEWSKI: Stwardnienie guzowate w aspekcie psychiatrycznym i radiologicznym (na podstawie czterech przypadków). - Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 15 (1965) 197 - 206
93. GROVER, W.D., R.D. HARLEY: Early recognition of tuberous sclerosis by fundusoscopic examination. - J. Pediat. 75 (1969) 991 - 995
94. GUZOWSKI, K., R. AREND: Zmiany w pynie mózgowordzeniowym w stwardnieni u guzowatym. - Neurol. Neurochirurg. Psychiat. Pol. 16 (1966) 273 - 277
95. HABERLAND, C., M. PEROU: Glioma with nuclear inclusions in tuberose sclerosis. - Acta Neuropath.(Berlin) 16 (1970) 73 - 76
96. HALPRIN, K.M.: The "acne" of tuberous sclerosis. - JAMA 199 (1967) 492 - 493
97. HARRIS, J.O., B.L. WALTUCK, E.W. SWENSON: The patho-physiology of the lungs in tuberous sclerososis. A case report and literature review. - Amer. Rev. Resp. Dis. 100 (1969) 379 - 387
98. HARTMANN von MONAKOW, K.: Therapie der Phakomatosen. - Bibl. Psychiatr. Neurol. 139 (1969) 733 - 734

99. HATANO, H., S. MATSUOKA: Bourneville-Pringle's disease. - Surg. Ther. (Osaka) 18 (1968) 93 - 94
100. HEGEMANN, G., W. SCHMITZ: Nierentumoren bei tuberöser Hirnsklerose. Urol. Int. 22 (1967) 406 - 413
101. HEILMANN, K.: Tuberöse Sklerose. - Klin. Mbl. Augenheilk. 156 (1970) 71 - 76
102. HEMMATI, A., K.G. THIELE: Die angiographischen Nierenveränderungen beim Bourneville-Pringle-Syndrom. - Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970) 1835 - 1839
103. HURWITZ, S., I.M. BRAVERMAN: White spots in tuberous sclerosis. J. Pediat. 77 (1970) 587 - 594
104. IABLONSKAIA, O.M.: Sluchai tuberoznogo skleroza. - Vrach. Delo. 8 (1965) 149 - 150
105. ISFORT, A., K.G. RINSKE: Das Hamartom der Nieren im Angiogramm. Fortschr. Röntgenstr. 112 (1970) 231
106. ISRAEL-ASSELEIN, R., J. CHEBAT: Les manifestations respiratoires des phacomatoses. - Poumon. Coeur. 27 (1971) 145 - 153
107. JANZ, D.: Die Epilepsien. - Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969
108. JAO, J., S. GILBERT, R. MESSER: Lymphangiomyoma and tuberous sclerosis. - Cancer 29 (1972) 1188-1192
109. JAROSZ, M., T. MERDI: Zmiany torbielowate wzuchowie w przebiegu choroby Pringle'a. - Czas. stomatol. 24 (1971) 501 - 506

110. JOHNSON, R.A.: Tuberous sclerosis in infancy. New Zeal. Med. J.
70 (1969) 162 - 164
111. JÖRG, H.: Nierenhamartome bei tuberöser Sklerose. - Fortschr. Geb.
Roentgenstr. Nuklearmed. 114 (1971)
381 - 387
112. IVANOVA, A., R. USUNOVA: Clinico anatomical study of tuberous
sclerosis in a family (Bulgarian).
Nevrol. Psikiat. Nevrokhir (Sofia)9
(1970) 162 - 169
113. JUUL JENSEN, K.E.: Hjernetumorer ved tuberos sklerose. - Nord.
Med. 86 (1971) 1219
114. KÄMMERER, K., W. DIHLMANN, D. DÜRSTELMANN: Rudimentärzeichen der
tuberösen Sklerose am Skelett.
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklear-
med. 115 (1971) 306 - 312
115. KAPP, J.P., G.W. PAULSON, G.L. ODOM: Brain tumors with tuberous
sclerosis. - J. Neurosurg. 26 (1967)
191 - 202
116. KARLSBERG, R.C.: Phacomatoses. - J. Florida M.A. 59 (1972) 19 - 23
117. KAUDE, J., T.T. CHANG: Angiography in evaluation of tuberous
sclerosis complex. - Radiology 10
(1970) 106 - 107
118. KAWAMURA, J., K. SOWANISHI, Y. MIYAKE: Bourneville-Pingle phacomato-
sis with a striking renal abnormality
- report of a case of a four year old
boy. - Acta Urologica Japonica 16(1969)
91 - 105

119. KELLY, P., H.D. ROSENBAUM: Florid tuberous sclerosis in a patient surviving to age of 54 years. J. Kentucky. Med. Ass. 64 (1966) 328-29 und 360
120. KISSELL, P., J. SCHMITT, D. BARRUCAND, J.M. ANDRÉ: Calcifications cérébrales nodulaires. Signe majeur d'une sclérose tubéreuse fruste. - Rev. Oto-neuro-ophtal. 41 (1969) 251 - 254
121. KOBAYASHI, K., S. SAKAMOTO, T. IKEDA: Forel-H-tomy for the treatment of seizures in a case of tuberous sclerosis. - Brain. Nerve. (Tokyo) 21(1969) 1421- 1427
122. KOCH, G.: Tuberöse Sklerose. Bd. V/1, 46 - 53 in: P.E. Becker: Humangenetik, Krankheiten des Nervensystems, G. Thieme, Stuttgart, 1966
123. KHILNANI, M.T., R.M. ABRAMS, E.R. BERANBAUM: Angiographic features of hamartoma of the kidney. Radiology 90 (1968) 999
124. KOMAR, N.N., T.D. GABRIELSEN, J.F. HOLT: Roentgenographic appearance of lumbosacral spine and pelvis in tuberous sclerosis. - Radiology 89 (1967) 701 - 705
125. KÖHLER, A., E.A. ZIMMER: Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des Skeletts. G. Thieme, Stuttgart, 1967
126. KORTEN, J.J., J.C. SCHALTEN: Tubereuze sclerose (ziekte van Bourneville-Pringle). - Ned. Tijdschr. Geneesk. 114 (1970) 1909 - 1016

127. LABRUNE, B., L. REYROLE, J.C. ELCHARDUS, J.C. LEBEAU, M. RIBIERRE, M. MALLET: Localisation rénales et osseuses au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville. - Ann. Pediat. (Paris) 17 (1970) 774 - 782
128. LAGOS, J.C., C.B. HOLMAN, M.R. GOMEZ: Tuberous sclerosis: Neuroroentgenologic observations. Amer. J. Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine 104 (1968) 171 - 176
129. LAGOS, J.C., M.R. GOMEZ: Tuberous sclerosis-reappraisal of a clinical entity. - Mayo Clin. Proc. 42 (1967) 26 - 49
130. LARBRE, F., R. LOIRE, P. GUIBAUD, B. LAURAS, B. WEILL: Observation clinique et anatomique d'un anévrysme de l'aorte au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. - Arch. Fr. Pédiat. 28 (1971) 975 - 984
131. LÄSCHER, G., S. WÄSSER, R. DEGEN: Epilepsie bei tuberöser Hirnsklerose im Kindesalter. - Kinderärztl. Prax. 39 (1971) 300 - 308
132. LAUTCH, H., W.H. TRETHOWAN: Agenesis of vocal cords in a case of tuberous sclerosis (clinical records) J. Laryngol. Otol. 85 (1971) 871 - 875
133. LEMAITRE, G., C. L'HERMINE, J.P. MAILLARD, M. LINQUETTE: Angiomyolipomes ou hamartomes du rein. I. Les lésions rénales de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Étude angiographique. - J. Radiol. Electrol. 49 (1968) 315 - 324
134. LETCHER, R.G.: Tuberous sclerosis and the lungs. - Brit. J. Med. J. 3 (1971) 371

135. LIANDA, V.A.: Kklinike i diagnostike tuberoznogo zkleroza u detei. - Zh. Nevropatol. Psichiat. 71 (1971) 737 - 740
136. LISIECKI, Z., D. KOZŁOWSKA: Miesniak prazhowanokomorkowy serca wspolistniejzcy ze stwordnieniem guzowatym mozgu i torbielowatoscia verek. - Wiad. Lek. 19 (1966) 415-17
137. LOPEZ AYDILLO, N.R., A. LOPEZ ZANON: Analisis clinico e histopatologico de dos casos hereditarios de esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville). - Trab. Inst. Cajal. Invest. Biol. 59 (1967) 1 - 30
138. MORETTI, G., J. BEYLOT, H. BROUSTET: Tumeurs malignes du foie et du pancreas et sclérose tubéreuse de Bourneville. - Arch. Franc. Mal. Appar. Dig. 59 (1970) 257 - 262
139. MORI, M., T. IKEDA, T. ONOE: Blastic Schwann cells in renal tumor of tuberous sclerosis complex. Acta Pathol. Jap. 21 (1971) 121 - 129
140. MABROUK, R.: A propos des phacomatoses. - Tunisie. Med. 43 (1965) 399 - 414
141. MAEKAWA, A., T. TAKAGI: An autopsy case of tuberous sclerosis. Nagoya. Med. J. 16 (1970) 1 - 6
142. MALIK, S.K., N. PARDEE, C.J. MARTIN: Involvement of the lungs in tuberous sclerosis. - Chest 58 (1970) 538 - 540
143. MALEVILLE, J., H. BERGOEND, E. GROSSHAUS: Taches achromiques: signe précoce et frequent de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 76 (1969) 455 - 458

144. MARKOVIC, Z., P. PLAMENAC: Povodom jednog slucaja primaznog multiplog rabdomioma srca. - Med. Arh. 23 (1969) 21 - 27
145. MEIISEL, P.: Seltene angiographische Nierenbefunde und ihre Abgrenzungen vom hypernephroiden Karzinom. In: K.G. Loose: Angiographie und ihre Leistungen. G. Thieme, Stuttgart, 1968
146. MENEGHELLI, P.L., V. GNALANDRI: Osservazioni cliniche et citogenetiche su di un caso di sclerosi tuberosa. - G. Ital. Derm. 107 (1966) 49 - 56
147. MILLEDGE, R.D., B.E. GEROLD, W.J. CARTER: Pulmonary manifestations of tuberous sclerosis. - Amer. J. Roentgen. 98 (1966) 734 - 738
148. MICHAUD, B.: Hematoma spontanée de la loge renal revelateur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (angiomylipomatose disséminée.) J. Urol. Nephrol. 76 (1970) 950-954
149. MONRO, P., J.F. SMITH: The distinction between central neurofibromatosis and tuberous sclerosis. Acta Neuropathol. 11 (1969) 87 - 91
150. MONTGOMERY, R.M., W. HURLBUT, A. NITISHIAN: Adenoma sebaceum Pringle: possible epiloia. - Arch. Derm. (Chicago) 94 (1966) 795-797
151. NAITO, M., Y. KAWADA, M. KONDO: Renal tumor complicated by Bourneville: a case of angio-lipomyoma of the right kidney. - Acta Urol. Jap. 13 (1967) 516 - 524

152. NATHANSON, N., L.N. AVNET: An unusual X-ray finding in tuberous sclerosis. - Brit. J. Radiol. 39 (1966) 786 - 787
153. NEGULICI-BALLIF, E., D. CRISTODORESCU: Un cas de tumeur intraventriculaire cliniquement asymptomatique au cours d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. - Acta. Neurol. Belg. 66 (1966) 742 - 751
154. NEVIN, N.C., W.G. PEARCE: Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. - J. Med. Genet. 5 (1968) 273 - 280
155. NOER, H.R., S.D. HARMON: Skeletal changes in tuberous sclerosis. Med. Ann. D.O. 35 (1966) 324 - 325
156. OBADIA, I., S. FRAGA, S. BENSTEIN: Un caso de morbus Pringle-Bourneville com aspectos especiais Ann. Brasil. Derm. 43 (1968) 288-290
157. ODY, R. von., H. BERGER: Bourneville-Pringle'sche Phakomatose mit Situs inversus, Doppelnieren beiderseits und rezidivierendem Spontanpneumothorax. - Dtsch. Med. Wschr. 91 (1966) 488 - 492
158. OGORODNIKOVA, L.S.: K voprosu proiskhozhdenii tuberoznogo skleroza. - Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov. 65 (1965) 1004 - 1008
159. OLURIN, E.O., O.O. AJAYI, B.O. OSUNKOYA: Tuberous sclerosis a report of two renal presentations. Br. J. Urol. 43 (1971) 432 - 438
160. ORLANDI, P., G. BUFFATTI, E. LORENZINI, G. BATTAGLINO, T. CASTELLARIN: Rhabdomyoma del cuore con sclerosi tuberosa dell'encephalo e reni micropolicistici in un lattante. Fracastoro. 63 (1970) 740 - 749

161. PALMISANO, P.J.: Renal hamartoma (angiomyolipoma). - Radiology 88 (1967) 249
162. PAMPIGLIONE, G.: Electro-clinical features of 50 children with tuberous sclerosis. - Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29 (1970) 327
163. PAMUKGOGLU, T.: Lymphangiomyoma of the thoracic duct with honeycomb lungs. - Amer. Rev. Resp. Dis. 97 (1968) 295
164. PAULSON, G.: Changing concepts of tuberous sclerosis. - Develop. Med. Child. Neurol. 9 (1967) 493-494
165. PAULSON, G.W., LYLE, C.B.: Tuberous sclerosis. - Develop. Med. Child. Neurol. 8 (1966) 571 - 588
166. PECORARI, T., P. RIDOLO: Riv. Sper. di Frenast. 5 (1969) 1214
167. PERIER, O., J. ACHSLOUGH: Cure chirurgicale d'une épilepsie focale dans un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. - Acta Neurol. Belg. 65 (1965) 563 - 578
168. PEROT, P., B. WEIR, T. RASMUSSEN: Tuberous sclerosis. Surgical therapy for seizures. - Arch. Neurol. (Chicago) 15 (1966) 498 - 506
169. PISTONE, F.M., S. BIANCHEDI, A. OESTER: La sclerosi tuberosa di Bourneville contributo clinico di 7 casi pediatrici. - Minerva Pediat. 21 (1969) 427 - 446
170. POCH, G.F., E.A. DELAMONICA: Encefalopatía mioclonica infantil hiparritmica (E.M.I.H.) y esclerosis tuberosa (E.T.). - Prensa Med. Arg. 56 (1969) 1271 - 1272

171. POLIKOWSKI, B., B. BURA: Hamartoma sarcomatodes renis. - Z. Urol. 59 (1966) 293 - 296
172. POPIOLEK, J., W. REDAS: Guz merki w przebiegu choroby Bourneville'a. - Pediat. Pol. 44 (1969) 891-95
173. PROCHOROW, M., L. FOLKIEWICZ: Przypadek choroby Bourneville'a (sclerosis tuberosa) u 13-letniej dziewczynki. - Pediat. Pol. 41 (1966) 679 - 682
174. RAPOLA, J., K. BLAMQVIST: Tuberous sclerosis as a clinical entity. Duodecim 83 (1967) 1011 - 1015
175. RAVAUULT, M.P., LEGNIN, L. DURAND: Phakomatose de Bourneville a manifestations oculaires. - Bull.Soc. Ophtal. Franc. 66 (1966) 760 - 763
176. RIDOLO, P., A. CATALANO, F. CONTERIO: A proposito di un famiglia colpita da sclerosi tuberosa presentazione dell'albergo genealogico e considerazioni genetiche. - Sist. Nerv. 19 (1967) 183 - 190
177. RIMON, R., P. PUHAKHA: Tuberoosi scleroosi. - Duodecim. 83 (1967) 686 - 692
178. RIZZUTO, N., G. FERRARI: Familial infantile myoclonic epilepsy in a family suffering from tuberous sclerosis. - Epilepsia (Amst.) 9 (1968) 117 - 125
179. ROGNON, L.M., C. SIMARD, P. RIBERI: Haematomes perirenaux dus a une angiomyolipomatose au cours d'une forme viscerale d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. - Med. Acad. Chir. (Paris) 95 (1969) 499 - 504

180. ROIZIN, L., K. NISHIKAWA, I. KOIZUMI: Some fundamental patho-
genetic mechanismus at the ultra-
cellular level. Fine structure of
MVB and their relationship to the
cellular constituents of the C.N.S.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 26 (1967)
159 - 160
181. ROTH, J.C., C.J. EPSTEIN: Infantile spasms and hypopigmented
macules. Early manifestations of
tuberous sclerosis. - Arch. Neurol.
25 (1971) 547 - 551
182. ROUSSEAU, J., R. DESPROGES-GOTTERON, M. RUBIN: Une singuliere
periostose au cours d'une sclérose
tubéreuse de Bourneville. - Ann.
Radiol. 11 (1968) 739 - 747
183. ROUSSELET, G., C. BENAZERAF, C. GRUPPER: Pseudo-sarcomes du
rein au cours de la sclérose
tubéreuse de Bourneville (epiloia).
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.
78 (1971) 91 - 96
184. RUMBERG, J., I. HERZOG: Tuberous sclerosis. - New York St. J.
Med. 66 (1966) 642 - 648
185. RUNDLE, A.T., C.V. FANNIN, K. BARLETT: Serum proteins and serum
enzymes in tuberous sclerosis. - J.
Ment. Defic. Res. 11 (1967) 85 - 96
186. RUNDLE, A.T.: Serum glycoproteins and tuberous sclerosis,
J. Ment. Defic. Res. 12 (1968) 54 - 62
187. SAGAMI, S.: Neurocutaneous syndrome. - Jap. J. Clin. Med. 27
(1969) 2256 - 2259

188. SALZER-KUNTSCHIK, M.: Über Veränderungen im Lymphknoten und im retroperitonealem Fettgewebe bei einem Fall von tuberöser Sklerose. Zugleich ein Beitrag zu Lymphknotenmißbildungen. Wien. Z. Nervenheilk. 23 (1966) 356-65
189. SAREEN, C.K., R.H. RUVALCABA, M.J. SCOTVOLD: Tuberous sclerosis. Clinical, endocrine and metabolic studies. - Amer. J. Dis. Child. 123 (1972) 34 - 39
190. SARELINAS, L.: Tuberous sclerosis with situs inversus. - J. Ment. Defic. Res. 12 (1968) 108 - 110
191. SARINIC, P.: Tumorozne promjene bubrega kod fakomatoze Bourneville. Acta. Chir. Jugosl. 12 (1965) 92 - 97
192. SAXENA, O., S. SAXENA, D.G. OJHA: Tuberous sclerosis. Review of literature with report of a family. Indian. Pediat. 4 (1967) 281 - 289
193. SCHREINER, E.: Über eine oligosymptomatische Form von Morbus Pringle-Bourneville. - Derm. Wschr. 154 (1968) 532 - 537
194. SCHWEBKE, D., J. KÜLZ, K.H. NAGEL: BNS-Krämpfe mit Hypsarhythmie bei tuberöser Hirnsklerose. - Kinderärztl. Prax. 38 (1970) 18 - 26
195. SEMENAGER, J., D. CATTAN, P. ROUSSELAT: Pneumonie desquamative interstitielle et phacomatose pulmonaire (a propos d'une observation anat.-clin.). - J. Fr. Med. Chir. Thorac. 25 (1971) 201 - 210
196. SESHANARAYANA, K.N., T.E. KEATS: Angiomyolipoma of the kidney. Diagnostic roentgenographic findings. Amer. J. Roentgenology, Radium Therapie and Nuclear Medicine 104 (1968) 332-334

197. SETH, H.C., L.K. HAZRA, B. KISHORE, O.P. TREHON, D.K.N. SAXENA:
Tuberous sclerosis a report of three cases
in a family. - J. Ass. Physicians India 17
(1969) 375 - 377
198. SHIMIZU, K.: Intraocular tumors and phacomatoses. - Brain Nerve
(Tokyo) 23 (1971) 1499 - 1502
199. SHULKA, S.P.: Ectodermal dysplasia. - J. All. India. Ophthalmol.
16 (1968) 127 - 133
200. SICILIA, L.S., H. ALDAMÍZ, A.C. TORRES, L.H. AVENDANO: Asociación
de esclerosis tuberosa, neurofibromatosis
y rinones poliúísticos. - Rev. Clin.
Esp. 108 (1968) 311 - 318
201. SIMOPOULOS, A.P., A. BRESLOW: Tuberous sclerosis in the newborn.
Amer. J. Dis. Child. 11 (1966) 313 - 316
202. SINGER, K.: Genetic aspects of tuberous sclerosis in a Chinese
population. - Amer. J. Hum. Genet. 23
(1971) 33 - 40
203. SMITH, T.K., G.G. GREGERSEN, R.L. SAMILSON: Orthopaedic problems
associated with tuberous sclerosis. J.
Bone. and Joint. Surg. (Amer.) 51A (1969)
97 - 102
204. SPLITTLE, M.F.: Tuberous sclerosis and the lungs. - Brit. Med.
J. 3 (1971) 371
205. SYC, S., A. WEDRYCHOWICZ: Przypadek choroby Pringlea in Bourne-
ville'a. - Wiad. Lek. 20 (1970) 817 - 820
206. SZAFRANEK, K., J. SZAFRANEK: Przypadek stwardnienia guzowego u
7-letniej dziewczynki. - Psychiat. Pol. 4
(1970) 207 - 210

207. SZCZECINSKA, M., Z. MIGDALSKA-KORNACKA, W. KASTANECKI: Naczyniowy guz watroby z zespollem Bantiiego w przypadku choroby Bourneville'a-Pringl'a. Pol. Tyg. Lek. 27 (1972) 149 - 150
208. TAYLOR, T.R.: Tuberous sclerosis presenting cardiac arrhythmia. Brit. Heart. J. 30 (1968) 132 - 134
209. THIBAUT, J.H., E.E. MANUELIDIS: Tuberous sclerosis in a premature infant, report of a case and review of the literature. - Neurology (Minneap.) 20 (1970) 139 - 146
210. THIERS, H., J. FAYOLLE, J. JONANNETEAN: Données de l'analyse biochimique d'un lipoma rénal de sclérose tubéreuse de Bourneville. - Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris) 98 (1971) 306 - 310
211. TIWARI, A.K., B.N. SRIVASTAVA: Further observations on Bourneville's disease. - J. Indian. Med. Ass. 50 (1968) 373 - 374
212. TORII, H., Y. KAWAI, M. KUSANO: Case of tuberous sclerosis with gyratory seizure. - Brain Nerve (Tokyo) 23 (1971) 945 - 952
213. TSUKADA, Y., J.W. PICKREN: Carcinoma of breast and asymptomatic tuberous sclerosis. - New York St. J. Med. 67 (1967) 593 - 597
214. UDEKWU, F.A.O.: Renal angiomyolipoma. Clinical and pathological study. International Surgery 46 (1966) 205 - 214
215. VACEK, J.: Longitudinální sledování psychopathologické dynamiky případu tuberózní sklerózy. - Česk. Psychiat. 63 (1967) 49 - 52

216. VAILAUD, J.C., J. BOUCHARLOT, C. KOHLER: Un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez un garçon de 12 ans suivi depuis l'âge de 10 mois. - Lyon Med. 217 (1967) 1519 - 1523
217. VAILLAUD, J.C., R. SABATINI, C. SARRANY: Syndrome de west révélateur d'une phacomatose. - A propos de deux cas. - Presse Med. 75 (1967) 2439 - 2442
218. VALLAT, M., B. BIOULAC, A. BANAYAN, et al.: Gliomes du chiasma et phacomatoses a propos de deux cas. Bordeaux Méd. 5 (1972) 645- 650
219. VALNÍČKOVÁ, J.: Bournevilleova tuberózní skleróza. - Česk. Ophthalmol. 26 (1970) 242 - 247
220. VANDOOREN-DEFLORENNE, R., A. BOURLAND: Iconographie d'un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Arch. Belg. Derm. Syph. 23 (1967) 105 - 106
221. VAN HEERDEN, J.A., M.F. LONGO, F. CARDOZA: The abdominal mass in the patient with tuberous sclerosis. Surgical implications and report of case. - Arch. Surg. (Chicago) 95 (1967) 317 - 19
222. VERMA, B.S., M.H. TAYLOR: Familial tuberous sclerosis: A review with report of three cases. - Indian Pediat. 2 (1965) 401 - 410
223. VIAMONTE, M. Jr., R. RAVEL, V. POLITANO, B. BRIDGES: Angiographic findings in a patient with tuberous sclerosis. - Amer. J. Roentgenol. 98 (1966) 723 - 733

224. VIKBERT, A.M., G.A. GALIL-OGLY, K.K. POROSHIN: K voprosu ob angiolipoleimiomakh pochek. - Arkh. Pathol. 33 (1971) 21 - 25
225. VIT, R., M. CIHELKOVÁ, MACKOWÁ: The electroencephalogramm in patients with tuberous sclerosis. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 26 (1969) 229
226. VUKAS, A.: Embryogenetic aspects in dermatology. - Dermatologica (Basel) 131 (1965) 293 - 303
227. WALDBAUM, R.S., V.F. MARSHALL, E.C. MUECKE: Tuberous sclerosis with bilateral angiomyomas of the kidney case report with 8-year follow-up. - J. Urol. 106 (1971) 180 - 183
228. WEENINK, H.R., G.W. BURIN: An unusual case of tuberous sclerosis. Europ. Neurol. 3 (1970) 241 - 255
229. WENZL, J.E., J.C. LAGOS, D.D. ALBERS: Tuberous sclerosis presenting as polycystic kidneys and seizures in an infant. - J. Pediat. 77 (1970) 673 - 676
230. WICHLINSKI, S., J. ZAJGNER, M. HOLYST: Przypadek fakomatosis z rzadko spotykanymi zmianami w układzie kostnym. - Neurol. Neurochir. Pol. 1 (1967) 647 - 650
231. WILKINS, R.H.: Tuberous sclerosis. - Arch. Neurol. (Chicago) 22 (1970) 474 - 477
232. YAMAMOTO, M., A. TABUCHI, M. HANADA, S. SHIMADA, J. MAEDA: A case of Bourneville-Pringle disease. Folia Ophthalmol. Jap. 23 (1972) 130-35

233. YOSHIMUTA, S., T. IMAI, N. OHKUBO, M. SUGA: Two kindreds of tuberous sclerosis. - Jap. J. Hum. Genet. 9 (1964) 169 - 174
234. ZARBAEVA, S.F.: Case of association of Bourneville and Recklinghausen's disease. - Vestn. Oftalmol. 5 (1971) 983
235. ZAREMBA, J.: Tuberous sclerosis: A clinical and genetical investigation. - J. Ment. Defic. Res. 12 (1968) 63 - 80
236. ZAREMBA, J.: Badania kliniczne i genetyczne nad stwardnieniem guzowatym. - Neurol. Neurochirurg. Pol. 19 (1969) 339 - 344
237. ZEIGLER, R.L., T. S. HARLE, H.L. FRED: Roentgenographic features of tuberous sclerosis. - Amer. Family Physician GP. 1 (1970) 88 - 91
238. ZITO, M., L. VELLA, G. SCIALFA: Associazione familiare di sclerosi tuberosa e mongolismo. Contributo clinico-genetico. - Acta Neurol. (Napoli) 24 (1969) 38 - 48
239. Infantile spasms and tuberous sclerosis. - Trans. St. John Hosp., Derm. Soc. 53 (1967) 170 - 172
240. Bourneville's tuberous sclerosis. - Arch. Ophtal. (Paris) 26 (1966) 29 - 32
241. Clinico-pathological conference. - Dis. Nerv. Syst. 33 (1972) 202 - 210
242. Tuberous sclerosis and the lungs. - Brit. Med. J. 3 (1971) 64

Nachtrag:

- 243) BARSKY, D., J.R. WOLTER: The retinal lesion of tuberous sclerosis. - J. Pediatr. Ophthalmol. 8 (1971) 261 - 265
- 244) BERNARDINO, Jr. V., R.M. REYES: Ocular findings in a case of tuberous sclerosis in a Filipino. - Philipp. J. Surg. Specialities 23 (1968) 244 - 247
- 245) COOPER, J.R.: Brain tumors in hereditary multiple system hamartomatosis (Tuberous sclerosis). - J. Neurosurg. 34 (1971) 194 - 202
- 246) DAGYOLU, J., E. ADAM, O. EPER: A case of tuberous sclerosis with psychosis. - Nöro-Psikiyat. Ars. 7 (1970) 191 - 198
- 247) DAVID, T.J.: Palmar dermatoglyphics in tuberous sclerosis. - J. Med. Genet. 9 (1972) 449 - 447
- 248) DE LATORRE, F.J., J. GUARDIA, J.M. MARTINEZ VAZQUEZ, M. CARRERA: Esclerosis tuberosa de Bourneville diseminación tuberculosa. - Med. Clin. (Barcelona) 57 (1971) 1001 - 1005
- 249) DONEGANI, G., F.R. GRATTAROLA, E. WILDI: Tuberous sclerosis. Bourneville disease. S. 340 - 389. In: P.J. Vinken, G., W. Bruyn.: The Phakomatoses. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 14. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972
- 250) HERKERT, E.E., A. WALD, O. ROMERO: Tuberous sclerosis and schizophrenia. - Dis. Nerv. Syst. 33 (1972) 439 - 445

- 251) HIRANO, A., R. TUAZON, H.H. ZIMMERMANN: Neurofibrillary changes, granulovacuolar bodies and argentophilic globules observed in tuberous sclerosis. - Acta neuropath. (Berl.) 2 (1968) 257 - 261
- 252) KARPOUZAS, J., N. BERATIS: Tuberous sclerosis complex (case report) (Greek). - Delt. Paidiat. Klin. Panep.Athin. 13 (1966) 161 - 167
- 253) KINDER, R.S.L.: The ocular pathology of tuberous sclerosis. J. Pediatr. Ophthalmol. 9 (1972) 106 - 107
- 254) KNAPP, J.P., G.W. PAULSON, G.L. ODOM: Brain tumors with tuberous sclerosis. - J. Neurosurg. 26 (1967) 191 - 202
- 255) KOCH, G.: Genetic aspects of the phakomatoses. S. 388 - 561. In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: The Phakomatoses. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 14. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972
- 256) LEREBoullet, J.: La sclérose tubéreuse de Bourneville. Rev. Prat. (Paris) 20 (1970) 4425 - 4436
- 257) MARTIN, A.J.: The tuberous sclerosis complex. - Scot. Med.J. 13 (1968) 295 - 296
- 258) MASSOLO, F., F. AMORE, G.B. CAVAZZUTI: Un caso di sclerosi tuberosa di Bourneville seguito dall'inizio dei sintomi fino all'exitus. - Clin. Pediat. (Bologna) 51 (1969) 200 - 221
- 259) MASSUMI, R.A., P.C. ADKINS, T.R. REICHELDERFER, J.R. FRAGA, R. SAMPSON, D.C. WASHINGTON: Congenital rhabdomyoma of the heart. - J. of Thoracic and Cardiovascular Surg. 55 (1968) 711 - 718

- 260) MILLS, A.E.: The tuberous sclerosis complex. A case illustrating some of the pathological features. Centr. Afr. med. J. 15 (1969) 6 - 8
- 261) MISTRY, C.J., M.B. GHARPURAY, R.S. WADIA, V.A. LOKHANDWALA, S.B. CHOUDHARY: Tuberous sclerosis. - Indian. J. Dermatol. and Venereol. 38 (1972) 51-55
- 262) MOLNAR, S.: Adatok a sclerosis tuberosa klinikumához es pathogenesiséhez. - Ideggyog. Szle 23 (1970) 489 - 504
- 263) ORIOLI, F.L., H.I. RIERA, H.M. ALEM: Esclerosis tuberosa de Bourneville. Comunicación a proposito de un caso. - Rev. Asoc. Med. Argent. 82 (1968) 415 - 422
- 264) RAVERMAN, I.M.: White spots in tuberous sclerosis. - J. Pediat. 77 (1970) 587 - 594
- 265) RIAD, Z.M., M.E. FADLI, M.K. ISMAIL: Chromosomal abnormalities in a case of epiloia. - Proc. Egypt. Acad. Sci. 20 (1967) 125 - 131
- 266) RIDOLO, P., A. ZAMPOLLO, C. de RISIO, F. PASQUALI: In tema di sclerosi tuberosa: ricerca genetica e cromosomica in una famiglia. - Sist. nerv. 21 (1969) 11 - 17
- 267) SCHMIEDT, E., R. THURMAYER, E. HRUBY: Über die sogenannten Liposarkome der Niere. - Münch. med. Wschr. 109 (1967) 1433 - 1443
- 268) SCHMITT, J.: Visceral aspects of the phakomatoses. S. 668 - 730. In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn: The Phakomatoses. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 14. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972

- 269) TEPLICK, J.G.: Tuberous sclerosis. Extensive roentgen findings without the usual picture: a case report. Radiology 93 (1969) 53 - 55
- 270) TRINDADE DE SA BARRETO, I.: Exclerosa tuberosa. Neurobiologia 32 (1969) 219 - 222
- 271) VIT, R., M. CIHELKOVÁ-MACKOVÁ: EEG in tuberous sclerosis. - Cs. Neurol. 31 (1968) 258 - 262
- 272) WOLTER, J.R., J.M. MERTUS: Exophytic retinal astrocytoma in tuberous sclerosis. Report of a case. J. Pediat. Ophthalm. 6 (1969) 186 - 191
- 273) ZELIGMAN, I., F.M. HOUSTON: Tuberous sclerosis with adenoma sebaceum of face and hypopigmented macular lesions of trunk. - Birth Defects, Orig. Art. Ser. 7 (1971) 311 - 312
- 274) ASKJOER, S.A., S. LOVSCHALL: Tuberos sklerose syndromets yderpunkter belyst ved to tilfælde. Ugeskr. Laeg. 131 (1969) 1087 - 1092
- 275) Addendum: ANDRÉ, J.M.: Sclérose tubéreuse de Bourneville. S. 204 - 211. In: Les dysplasies vasculaires systématisées. - L'expansion scientifique française. Paris, 1973

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Koch, Direktor des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 22. 1. 1950 wurde ich in Trutnov (CSSR) als Sohn des praktischen Arztes Dr. Med. Robert Trojan und seiner Ehefrau Maria Trojan, geborene Mikeš, geboren. Von 1956-1965 besuchte ich die Volksschule, anschließend vom 1. September 1965 das Gymnasium in Trutnov, das ich am 28. Mai 1968 nach bestandenen Abitur abschloß. Am 1. Oktober 1968 begann ich das Studium der Medizin an der Karlsuniversität in Prag. Im Jahre 1970 siedelte ich mit meinen Eltern in die BRD über. Vom WS 1970/71 an setzte ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg fort, wo ich im Juli 1971 meine ärztliche Vorprüfung bestand. Am 28.1.1975 legte ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990